

明細書

動脈瘤治療用材料

技術分野

本発明は、動脈瘤の治療のために使用することができる動脈瘤治療用材料、およびその製造方法に関する。

背景技術

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血は毎年人口 10 万人に対して約 12 人発生する。日本の人口 1 億 2 千 6 百万人の内、約 1 万 5 千人発生している。約 50% が初回くも膜下出血により死亡し、治療しなければ 25～30% は再出血で死亡する。

動脈瘤の治療法は開頭手術による動脈瘤ネック部分のクリッピング（図 1a）、または脱着型コイルを用いた血管内治療による動脈瘤部の血栓形成による方法（図 1b）が採られている。これらの方法はドーム型の動脈瘤には効果を発揮するがワイドネックと呼ばれる破裂の危険性を有する脳動脈瘤の治療では、クリッピングは不可能であり、またコイルによる治療も血流で末梢にコイルが流されるため行えない。このワイドネック型の動脈瘤の破裂防止には ePTFE ファイバー、ePTFE シート、絹繊維によりラッピング後、フィブリングルーと呼ばれる生体組織接着剤により行われる。しかしこれら素材は血管壁の親和性およびフィブリングルーの接着性が非常に乏しく、しばしば解離し、強固なラッピングによる破裂防止が行われないのが現状である。このワイドネック型脳動脈瘤を迅速にかつ強固にラッピングし、破裂防止可能な素材が臨床医から要望されている。

また、イオン衝撃により改質した高分子材料を各種の生体材料として使用することが提案されている。例えば、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる細胞接着性材料（特開平 5-49689 号公報）、並びに、炭素を構成元素として含む高分子材料

より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、骨及び／又は筋膜に接着性を有する材料（特開 2002-315821 号公報）などが報告されている。イオン衝撃による表面改質としては、上記以外にも、例えば、Endothelial Cell Adhesion to Ion Implanted Polymers, Y. Suzuki, M. Kusakabe, J.-S. Lee, M. Kaibara, M. Iwaki and H. Sasabe. Nucl. Instr. and Meth., B65, (1992) pp 142-147.、高分子材料へのイオンビーム照射と人工硬膜への応用、鈴木嘉昭、村上 泰、中尾愛子、岩木正哉、貝原 真、神尾正巳、アイオニクスーイオンの科学と技術－ Vol: 25, No.284 (1999) pp47-54、イオンビーム照射による高分子の表面改質、鈴木嘉昭、日下部正宏、岩木正哉、高分子、41 巻 5 月号、338 (1992)、イオンビーム照射した ePTFE の人工硬膜への応用、鈴木嘉昭、岩木正哉、貝原 真、谷 諭、大橋元一郎、神尾正巳、アイオニクスーイオンの科学と技術－ Vol. 27, N.7 (2001) pp. 3-11、A New Surface Modification Technique of Platinum Coils by Ion Implantation and Protein Coating. Use in Intravascular Treatment of Brain Aneurysms, Y. Murayama, Y. Suzuki, F. Vinuela, T. F. Massoud, H. M. Do, G. Guglielmi, M. Iwaki, M. Kamio and T. Abe. Nucl. Instr. and. Meth. in Phys. Res. B127/128 (1997) pp. 1015- 1018、Ion Implantation and Protein Coating of Detachable Coils for Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysmas : Concepts and Preliminary Results in Swine Models. Y. murayama, F. Vinuela, Y. Suzuki, H. M. Do, T. F. Massoud. G. Guglielmi, D. Ji, M. Iwaki, M. Kusakabe, M. Kamio, and T. Abe. Neurosurgery, Vol. 40, No.6 (1997) pp.1233-1244.、Development of a Biologically Active Guglielmi Detachable Coil for the Treatment of Cerebral Aneurysms. Part I: In Vitro Study, Y. Murayama, Y. Suzuki, F. Vinuela, M. Kaibara, K. Kurotobi, M. Iwaki and T. Abe. AJNR Am J Neuroradiol 20:1986-1991 (1999)、並びに、Development of a Biologically Active Guglielmi Detachable Coil for the Treatment of Cerebral Aneurysms. PartII: An Experimental Study in a Swine Aneurysm Model. Y. Murayama, F. Vinuela, Y. Suzuki, Y. Akiba, A. Ulihoa, G.

Duckwiler, Y. Gobin, H. Vinters, M. Iwaki and T. Abe., AJNR Am J Neuroradiol 20:1992-1999 (1999)などに記載がある。

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、破裂の危険性がある動脈瘤の破裂を防止するイオンビーム照射によって組織適合性を改善した高分子材料を提供することである。

イオンビーム照射した ePTFE は細胞接着性を有する。この素材を動脈瘤破裂を防止するためにラッピング材に用いた場合、血管外壁との親和性を示し破裂防止効果を示す。またラッピング内部で動脈瘤破裂を生じた場合も、その強固な固定性から脳内での血液漏出を阻止する性質を持つ。また細胞接着性を有するため血管壁の自己修復性も改善される。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

即ち、本発明によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、動脈瘤治療用材料が提供される。

好ましくは、炭素を構成元素として含む高分子材料は、延伸ポリテトラフルオロエチエン (ePTFE)、ポリ乳酸、シリコン又は絹である。

好ましくは、加速エネルギーは 1 keV から 2 MeV の範囲内のイオンビームを用いてイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う。

好ましくは、ドース量 ϕ は $1 \times 10^{12} \leq \phi < 1 \times 10^{17} \text{ 個/cm}^2$ となる範囲でイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う。

本発明の別の側面によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料の表面の少なくとも一部にドース量 ϕ が $1 \times 10^{12} \leq \phi < 1 \times 10^{17} \text{ 個/cm}^2$ となる範囲でイオン注入を行うことを特徴とする、動脈瘤治療用材料の製造方法が提供される。

好ましくは、炭素を構成元素として含む高分子材料は、延伸ポリテトラフルオ

ロエチエン (ePTFE)、ポリ乳酸、シリコン又は絹である。

本発明の別の側面によれば、動脈瘤治療用材料の製造のための、炭素を構成元素として含む高分子材料であって表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる高分子材料の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、炭素を構成元素として含む高分子材料であって表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる高分子材料を用いて患者の動脈瘤をラッピングすることを含む、動脈瘤を治療する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、動脈瘤の治療法の概要を示す。図 1 a は動脈瘤ネック部分のクリッピングを示し、図 1 b は血栓形成による方法を示し、図 1 c はラッピング (ePTFE で動脈瘤周囲を巻く) を示す。

図 2 は、ePTFE の構造式を示す。

図 3 は、(a) 未照射 ePTFE (b) Ar^+ 5×10^{14} 照射試料、及び(c) Kr^+ 1×10^{14} 照射試料の SEM 像 ($\times 8000$) を示す。

図 4 は、(a) 未照射 ePTFE (b) Ar^+ 5×10^{14} 照射試料、及び(c) Kr^+ 1×10^{14} 照射試料の FT-IR-ATR スペクトルを示す。

図 5 は、ePTFE 試料のラマンスペクトルを示す。

図 6 は、細胞培養位相差顕微鏡観察像を示す。

(a) Ar^+ 5×10^{14} , 1 日目

(b) Kr^+ 1×10^{14} , 1 日目

(c) Ar^+ 5×10^{14} , 2 日目

(d) Kr^+ 1×10^{14} , 2 日目

図 7 は、本発明の試料をウサギ頸動脈へラッピングした後の状態を示す。

図 8 は、ビーグル犬頸動脈に作成した動脈瘤モデルを示す。

図 9 は、ビーグル犬の動脈瘤をラッピングした状態を示す。

図 1 0 は、ウサギの頸動脈にラッピングした未照射 ePTFE の組織学写真(3 ヶ月)を示す。(a)は、100 倍、(b)は 400 倍

図 1 1 は、ウサギの頸動脈にラッピングした Ar⁺照射 ePTFE の組織学写真(1 週間)を示す。(a)は、100 倍、(b)は 400 倍

図 1 2 は、ウサギの頸動脈にラッピングした Kr⁺照射材料の組織学写真(1 週間)を示す。(a)は、100 倍、(b)は 400 倍

図 1 3 は、ウサギの頸動脈にラッピングした Ar⁺照射 ePTFE の組織学写真(1 ヶ月)を示す。(a)は、100 倍、(b)は 400 倍

図 1 4 は、ウサギの頸動脈にラッピングした Kr⁺照射材料の組織学写真(1 ヶ月)を示す。(a)は、100 倍、(b)は 400 倍

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

前述のようにワイドネック型の脳動脈瘤の治療は、動脈瘤全体を高分子素材でラッピングした後にフィブリングルーと呼ばれる血液由来接着剤で接着し破裂を防止する方法のみである。現在この素材は ePTFE あるいは絹などが用いられているが、細胞接着性が乏しく血管外壁との親和性がなく、かつフィブリングルーによる固定も脆弱性を否めないのが現状である。

イオンビーム照射した ePTFE などの高分子材料は、細胞接着性を有し、ラッピングした血管外壁との親和性を有し、ラッピング内部で動脈瘤破裂を生じた場合も、その強固な固定性から脳内での血液漏出を阻止する性質を持つ。また細胞接着性を有するため血管壁の自己修復性も改善される。さらに生体外実験および動物実験でフィブリングルーの接着性に関してもイオンビーム照射によって著しく改善されることが判明した。この素材を用いることによってより完全な未破裂動脈瘤の治療が可能となる。即ち、本発明は、高分子材料（例えば、延伸ポリテトラフルオロエチレン、ポリ乳酸、シリコーン、絹など）にイオンビーム照射して細胞接着性を付与させることにより形成した動脈瘤治療用材料に関するものである。

る。

本発明で使用する炭素を構成元素として有する高分子材料は、生体適合性があり、操作が容易である材料であれば特に限定されず任意の材料を使用できる。本発明で好ましい高分子材料としては、延伸ポリテトラフルオロエチエン(ePTFE)、ポリ乳酸、シリコーン又は絹などが挙げられ、特に延伸ポリテトラフルオロエチエン(ePTFE)が好ましい。

本発明の動脈瘤治療用材料の高分子材料の表面の少なくとも一部は、イオン衝撃により改質されている。注入するイオン種としては H^+ 、 He^+ 、 C^+ 、 N^+ 、 Ne^+ 、 Na^+ 、 N^+ 、 O^+ 、 Ar^+ 、 Kr^+ 等が例示されるが、溶出して細胞の成育を阻害するものでなければこれらに特に限定されるものではない。

ドース量 ϕ は、 $1 \times 10^{12} \leq \phi < 1 \times 10^{17}$ 個/ cm^2 の範囲であることが好ましい。 1×10^{12} 個/ cm^2 より低いと、細胞接着性の顕著な改善効果が小さくなり、 1×10^{17} 個/ cm^2 より高いと高分子材料が破壊され易くなり、何れも好ましくない。より好ましくは、ドース量 ϕ は、 $1 \times 10^{13} \leq \phi < 1 \times 10^{16}$ 個/ cm^2 の範囲である。

イオン加速エネルギーに関しては、その高低によりエネルギー伝達機構に差異が生ずるものと考えられるが、実用的には、加速エネルギーは1 keV から5 MeV の範囲であり、例えば、1 keV から3 MeV の範囲内であり、加速エネルギーの下限值は例えば、1 keV、2 keV、3 keV、5 keV、10 keV、20 keV、30 keV、50 keV 又は100 keV とすることができ、加速エネルギーの上限値は例えば、5 MeV、3 MeV、2 MeV、1 MeV とすることができ、上記した下限値と上限値の任意の組合せの範囲内とすることができる。

ビーム電流密度はおおよそ $0.5 \mu A/cm^2$ を越えない範囲に設定することが好ましい。これは、ビーム電流密度が過大になるとターゲットである高分子材料の温度が上がり過ぎ、高分子材料自身が劣化する上、細胞の接着性が低下する恐れがあるからである。

本発明においてイオン衝撃を与える手段としてはイオン注入が挙げられる。イ

オン注入は、その反応自体がイオン・ビームと被注入材料（ターゲット材料）との間の相互作用に限られる。しかも、イオン入射エネルギーを選択することにより表面から任意に深さイオンを埋め込むことができ、極めて制御性に優れている。これは、プラズマ処理にはない特徴である。注入されたイオンは、比較的質量の軽いイオンに対しては拡散初期に電子阻止能が働き、比較的質量の重いイオンに対しては始めから核阻止能が働くという機構上の差異はあるものの、高分子材料に格子振動による加熱をもたらす（熱的非平衡状態）、溶融、アモルファス化等を引き起こす。

以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

実施例 1：ラッピング用素材

本実施例では、Gore-Tex 社のゴアテックス EPTFE パッチ II/心膜用シート (PSM-01200) 厚さ 0.1mm を用いた。図 2 に ePTFE の構造式を示す。滅菌包装済みの PSM-01200 を開封し、イオンビーム照射後、動物実験用にはエチレンオキシドガス (EOG) 滅菌を行った。

実施例 2：イオンビーム照射

イオン注入器 RIKEN 200kV Low Current Implanter で、加速電圧 150keV、照射量を $\text{Ar}^+ 5 \times 10^{14} \text{ ions/cm}^2$ 、 $\text{Kr}^+ 1 \times 10^{14} \text{ ions/cm}^2$ とし、イオンビーム照射試料を作成した。イオンビーム電流は $0.05 \mu\text{A/cm}^2$ で照射した。

実施例 3：物理化学的性質

(1) 電解放射型走査電子顕微鏡 (FE-SEM, Jeol 社製 JSM6330F) による表面形状観察

(a) 未照射 ePTFE、(b) $\text{Ar}^+ 5 \times 10^{14} \text{ ions/cm}^2$ 照射試料、及び (c) $\text{Kr}^+ 1 \times 10^{14} \text{ ions/cm}^2$ 照射試料の SEM 像 ($\times 8000$) を図 3 に示す。

照射試料と未照射試料を比べると、未照射試料の方が密度が高く、節同士の間糸状の部分が多い。これは、イオン照射することでその結合が切断されるからである。Ar⁺照射試料と Kr⁺照射試料を比べると Ar⁺照射試料のダメージが大きい。

(2) フーリエ変換赤外分光全反射法 (FT-IR-ATR 法) による測定

フーリエ変換赤外分光全反射法 (Nicolet 社製 Nexsus470) を用いてイオン注入によって生成された官能基及び、結合切断の測定を行った。測定は、内部エレメント ; Ge 45°、分解能 ; cm⁻¹、積算回数 200 回の条件で行った。

図 4 に FT-IR-ATR スペクトルを示す。イオン注入することによって、-OH 基、炭素の 2 重結合が Control, Kr, Ar の順に増加し、CF₂ が Control, Kr, Ar の順に減少しているのが観察された。

官能基生成量と CF₂ 分解量の関係からイオンビーム照射によって CF₂ が分解され、結果的に炭素 2 重結合が形成される。分解量の大きい Ar⁺ イオンビーム照射ほど官能基生成量も大きいものとなる。

(3) 顕微 Raman 分光法による測定

顕微ラマン分光法 (Joban Yvon 社製 LabRam) を用いて試料の分析を行った。測定条件 He-Ne レーザー ; 632.817nm、積算回数 ; 5 times/3sec で行った。図 5 にラマンスペクトルを示す。

CF₂ が Control, Kr, Ar の順に減少している。また炭素の二重結合 Control, Kr, Ar の順に増加していることが観察された。

(4) 細胞接着実験

円形約 100 ミクロンにパターン化照射した試料を紫外線滅菌した後、直径 60mm のシャーレーに入れ、L929 の 2.5x10⁴ (個/ml) の懸濁液を 5ml 滴下し、37°C、5%CO₂ のインキュベータ内で数日間培養した。培養後、リン酸緩衝液 (PBS (-)) で 2 回洗浄し、2%グルタルアルデヒドを用いて 1 時間冷蔵庫内で固定した後、50, 70, 90, 100%エタノール上昇系列で脱水を行った。100%エタノールに浸したことにより透明になった ePTFE を位相差顕微鏡を用いて倍率 100 倍にて観察した。細胞培養の位相差顕微鏡観察像を図 6 に示す。

L929 繊維芽細胞は未照射の ePTFE 部分にはほとんど接着しないのに対して、イオンビーム照射部位には選択的に細胞は接着する。また初期接着は Kr^+ イオンビーム照射部に対して Ar^+ イオンビーム照射部分が良好である。

実施例 4：動物実験

in vivo（生体内）評価は日本白色家兔（体重 3～4.5 kg）13 羽を実験に使用した。Gore-Tex 社のゴアテックス EPTFE パッチ II/心膜用シート (PSM-01200) 厚さ 0.1mm に加速エネルギー 150 keV で Ar^{++} 5×10^{14} , Kr^+ 1×10^{14} を全面照射した 2 種類の試料を用いて、頸動脈にラッピングした。血管の上流側はラッピングのみ行い、下流側は自己修復性を見るために外膜を除去した後にイオン照射面が血管に接するようにラッピングし、血漿分画製剤生体組織接着剤ボルヒール（化血研製）で接着した後、クリップで留めた。急性（1 週間）、慢性（1 ヶ月、3 ヶ月）の実験を行った。図 7 にラッピング後の状態を示す。

また、ビーグル犬の成犬（体重 10kg）5 匹を用いて、動脈瘤モデルを作り、その周りに試料を血漿分画製剤生体組織接着剤ボルヒールのみで貼り付ける実験を行った。図 8 には、動脈瘤モデル、図 9 にラッピングした状態を示す。

上述の方法にてラッピングしたウサギの頸動脈を摘出し、ホルマリン固定した後、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を行い、位相差顕微鏡で観察したウサギの頸動脈にラッピングした材料の組織学検査を行った。

図 10 に未照射の ePTFE をラッピングした試料の組織学写真を示す。(a) は、100 倍、(b) は 400 倍の倍率で観察を行った。血管壁と未照射試料は接着を示さなかった。

図 11 に Ar^+ , 5×10^{14} 照射材料の組織学写真（1 週間）を示す。 Ar^+ 照射試料は血管壁と良好な接着を示した。

図 12 にウサギの頸動脈にラッピングした Kr^+ 照射 1×10^{14} の組織学写真（1 週間）を示す。 Ar^+ 照射試料と同様に照射面は血管壁と良好に接着した。

図 13 に Ar^+ , 5×10^{14} 照射材料の組織学写真（1 ヶ月）を示す。照射面と接着した

血管壁の修復が観察された。

図14にウサギの頸動脈にラッピングした Kr^+ 照射 1×10^{14} の組織学写真(1ヶ月)を示す。 Ar^+ 照射試料と同様に照射面は血管壁と良好に接着し、修復状態も良好であった。

これら組織学写真の結果から、ePTFEの未照射部分には、血管壁に対する接着性が無く、イオンビーム照射部分は接着性を有することが明らかになった。イオンビーム照射 ePTFE でラッピングした場合、外膜を除去した部分では、自己修復が見られた。これらの結果より、破裂の危険性がある動脈瘤外壁に本材料をラッピングすることで十分な破裂防止効果を有することがわかる。

産業上の利用可能性

本発明により、動脈瘤を治療することができる生体適合性を有する材料およびその製造方法が提供されることになった。本発明の動脈瘤治療用材料は、血管壁に対する接着性と自己修復性とを併有しており、動脈瘤を効果的に治療することができる。

請求の範囲

1. 炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる、動脈瘤治療用材料。
2. 炭素を構成元素として含む高分子材料が、延伸ポリテトラフルオロエチエン (ePTFE)、ポリ乳酸、シリコン又は絹である、請求項 1 に記載の動脈瘤治療用材料。
3. 加速エネルギーが 1 keV から 2 MeV の範囲内のイオンビームを用いてイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う、請求項 1 又は 2 に記載の動脈瘤治療用材料。
4. ドース量 ϕ が $1 \times 10^{12} \leq \phi < 1 \times 10^{17}$ 個/ cm^2 となる範囲でイオン注入を行うことによって、イオン衝撃による改質を行う、請求項 1 から 3 の何れかに記載の動脈瘤治療用材料。
5. 炭素を構成元素として含む高分子材料の表面の少なくとも一部にドース量 ϕ が $1 \times 10^{12} \leq \phi < 1 \times 10^{17}$ 個/ cm^2 となる範囲でイオン注入を行うことを特徴とする、動脈瘤治療用材料の製造方法。
6. 炭素を構成元素として含む高分子材料が、延伸ポリテトラフルオロエチエン (ePTFE)、ポリ乳酸、シリコン又は絹である、請求項 5 に記載の製造方法。

図 1

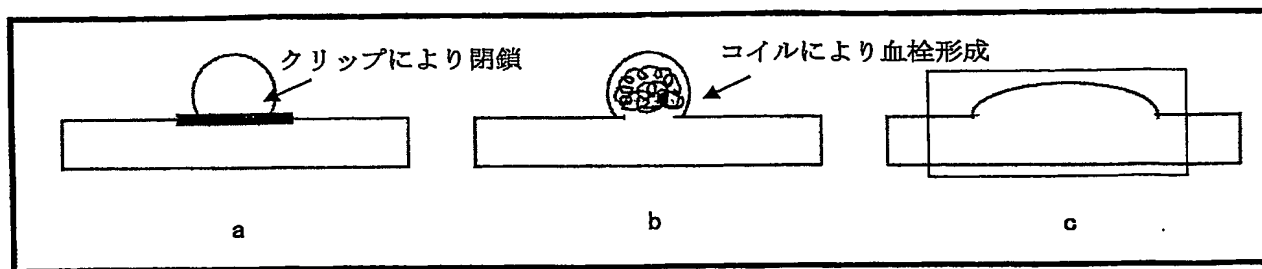


図 2

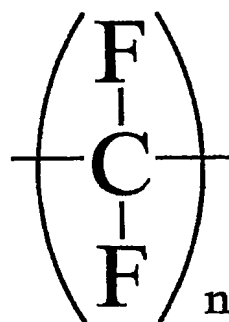


図 3

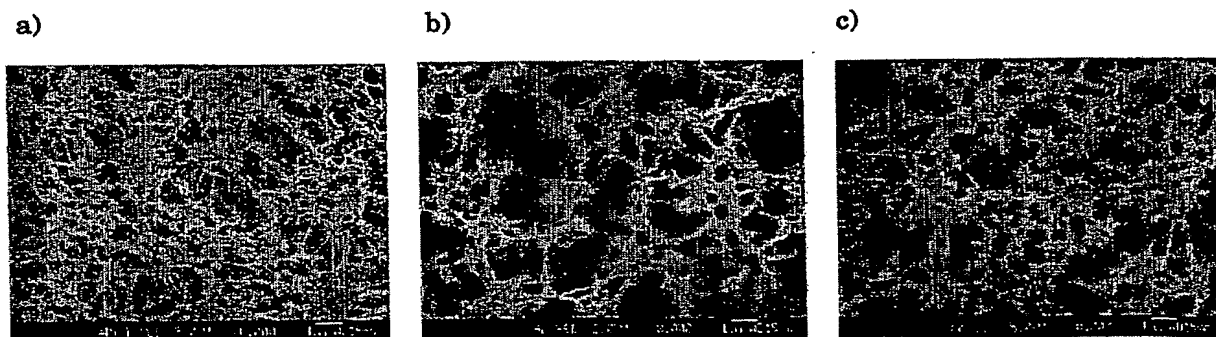


図 4

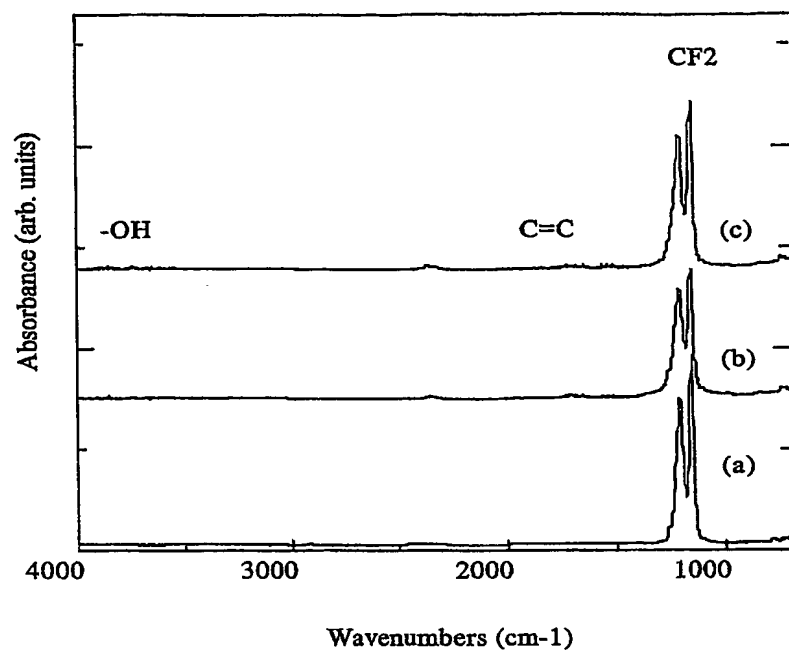


図 5

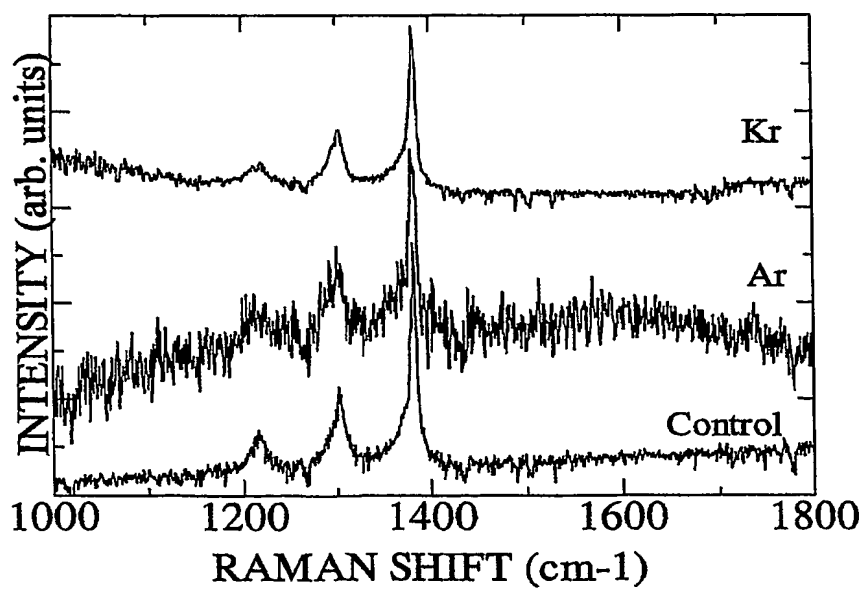


図 6

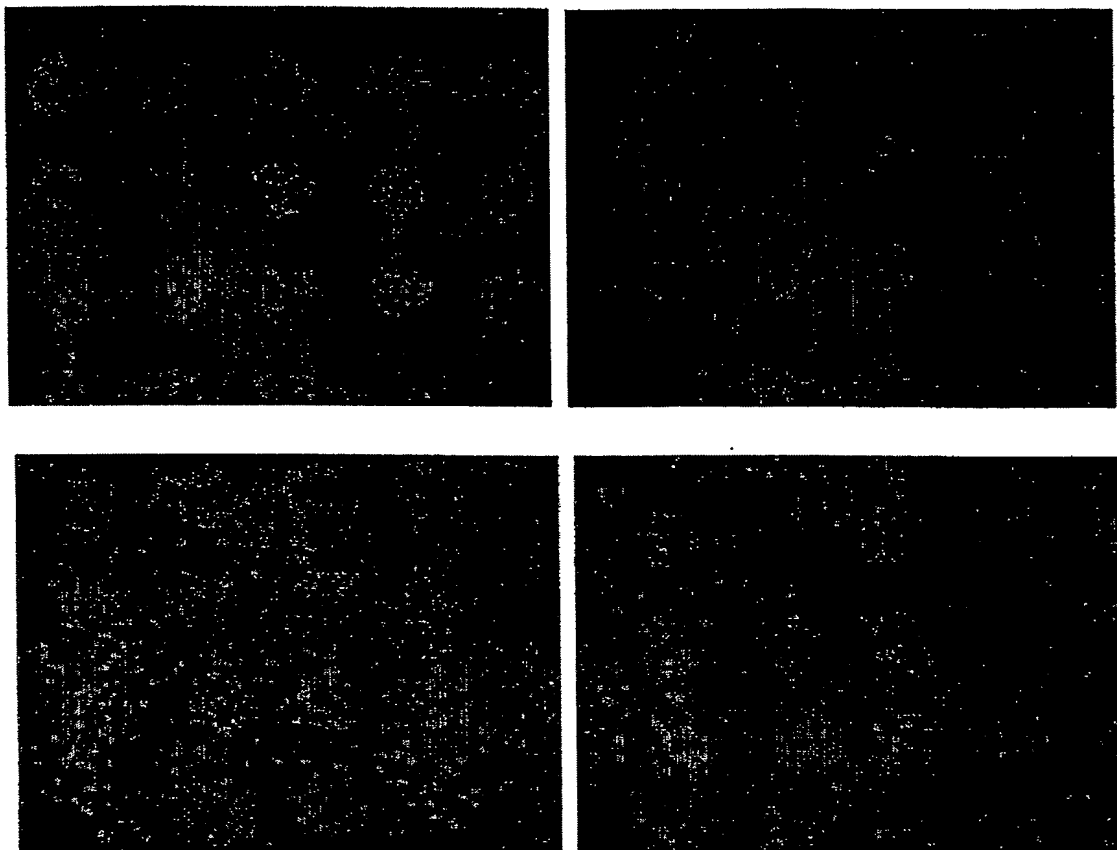


図 7



図 8



図 9



図 1 0

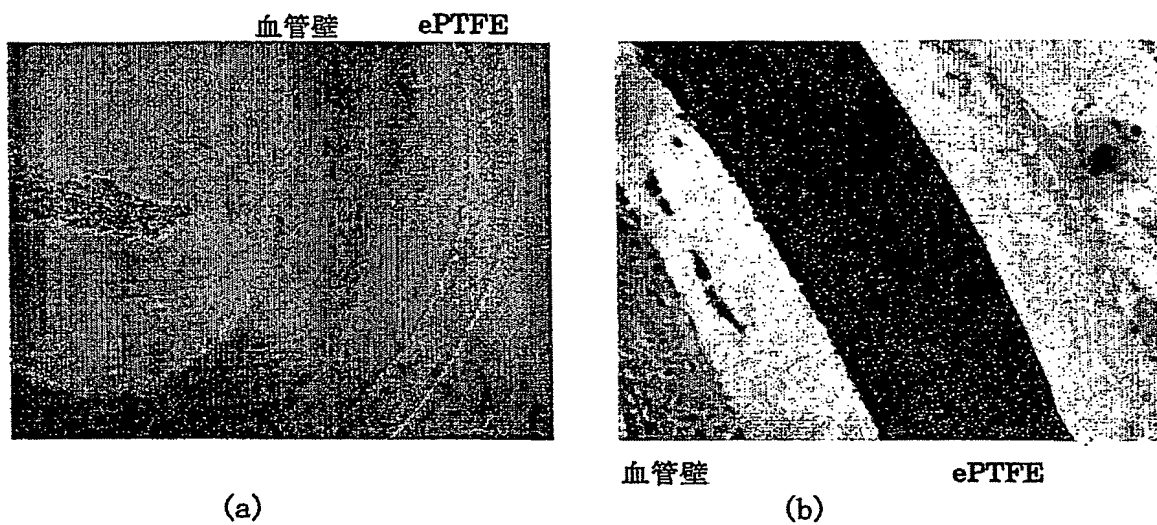


図 1 1

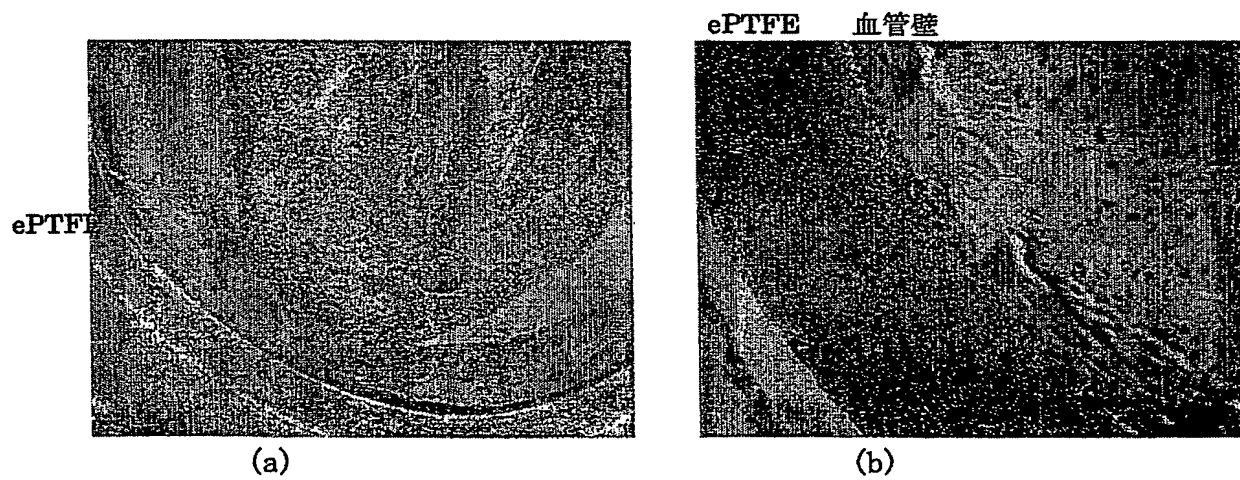


図 1 2

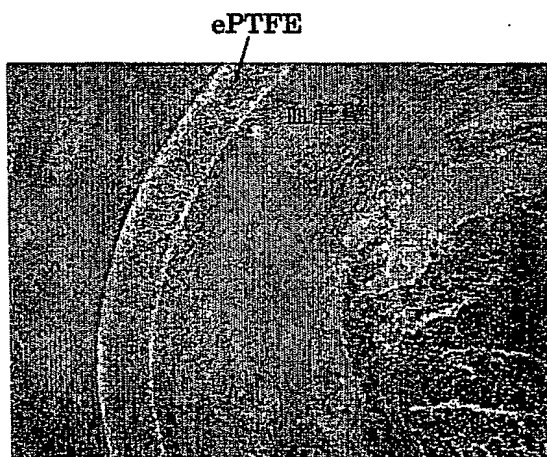


(a)

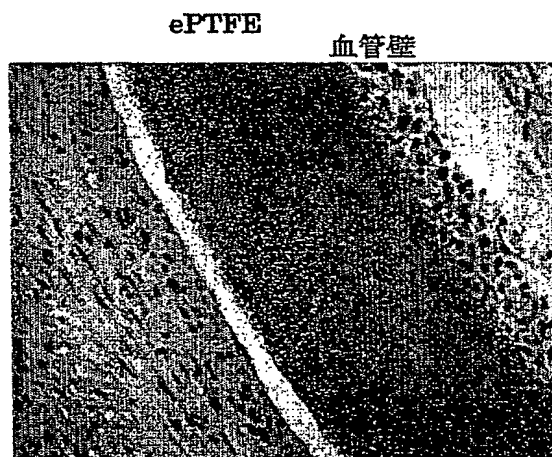


(b)

図 1 3

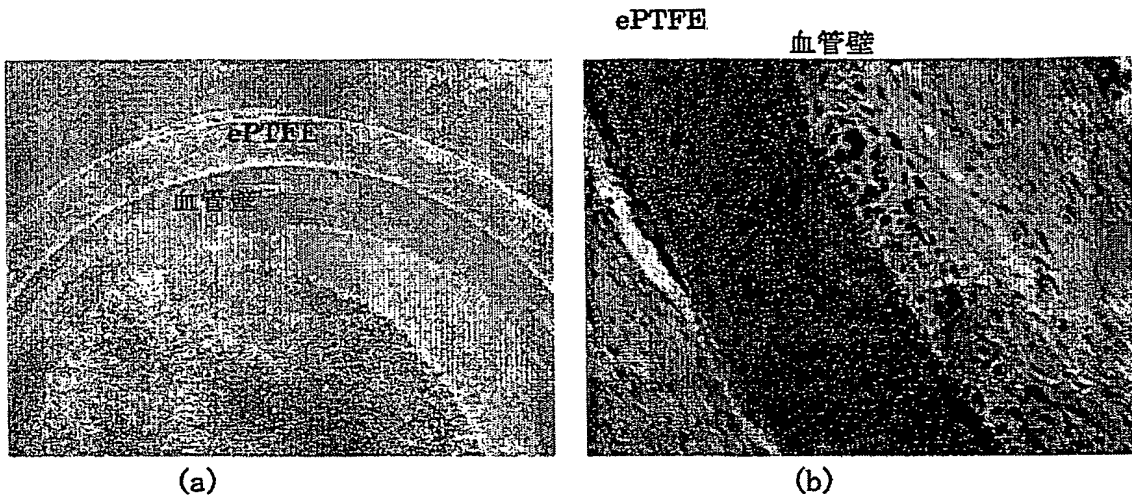


(a)



(b)

図 1 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/00, A61F2/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/00, A61F2/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Yoshiaki SUZUKI et al., "Ion Beam ni yoru Seitaiyo Polymer no Hyomen Kaishitsu", Journal of the Surface Science Society of Japan, 10 September, 1999 (10.09.99), Vol.20, No.9; pages 634 to 639 (ISSN: 0388-5321) [Japanese]	1, 3-5 2, 6
P, A	JP 2004-089361 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 25 March, 2004 (25.03.04), Full text (Family: none)	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
19 October, 2004 (19.10.04)

Date of mailing of the international search report
09 November, 2004 (09.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012138

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	Yoko ONO et al., "Ion Beam Shosha shita ePTFE no Domyakuryu Chiryo Zairyo eno Oyo", 21 Seiki Rengo Symposium Ronbunshu, 16 November, 2003 (16.11.03), Vol.2; pages 167 to 168 (ISSN: 1347-9717) [Japanese]	1-6
A	JP 5-049689 A (Sony Corp.), 02 March, 1993 (02.03.93), Full text & US 5308704 A1	1-6
A	JP 3-112560 A (Sony Corp.), 14 May, 1991 (14.05.91), Full text & US 5152783 A1	1-6
A	JP 2002-315821 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 29 October, 2002 (29.10.02), Full text & EP 1252902 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/00, A61F2/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/00, A61F2/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	鈴木嘉昭ら、イオンビームによる生体用ポリマーの表面改質、 表面科学、1999.09.10、VOL. 20 NO. 9; PAGE. 634-639 (ISSN: 0388-5321) [Japanese]	1, 3-5 2, 6
P, A	JP 2004-089361 A (理化学研究所) 2004.03.25, 全文, (ファミリーなし)	1 - 6
P, X	小野陽子ら、イオンビーム照射した ePTFE の動脈りゅう治療材料へ の応用、21世紀連合シンポジウム論文集、2003.11.16、VOL. 2; PAGE. 167-168 (ISSN: 1347-9717) [Japanese]	1 - 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.10.2004

国際調査報告の発送日

09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P 5-049689 A (ソニー株式会社) 1993. 03. 02, 全文, & US 5308704 A1	1 - 6
A	J P 3-112560 A (ソニー株式会社) 1991. 05. 14, 全文, & US 5152783 A1	1 - 6
A	J P 2002-315821 A (理化学研究所) 2002. 10. 29, 全文, & EP 1252902 A1	1 - 6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.